· 综述 ·

# 降尿酸治疗对高尿酸血症伴心力衰竭患者心血管系统的影响

许桂平，林帆
（福建省立医院老年科，福建省临床老年病研究所，福建省老年医学中心，福州 350001）

**[摘要]** 高尿酸血症（HUA）与心力衰竭均是临床常见疾病，HUA与心力衰竭患者的发病率和死亡率均密切相关。降尿酸治疗的目标是使血尿酸水平降低到360 μmol/L以下。本文从生活方式指导、碱化尿液药物和降尿酸药物等方面，对HUA伴心力衰竭患者降尿酸治疗对患者心血管系统的影响进行综述，以期对降尿酸治疗提供借鉴。

**[关键词]** 高尿酸血症；心力衰竭；心血管系统

**中图分类号**：R541.61；R589.7 **文献标识码**：A DOI：10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.037

**Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular system in patients with hyperuricemia complicated with heart failure** 

*Xu Guiping, Lin Fan (Department of Geriatrics, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou* 350001, *China)*

*Corresponding author: Lin Fan, Email: linfandoc@foxmail.com*

[**Abstract**] Hyperuricemia and heart failure are both common diseases. Hyperuricemia is closely related to the morbidity and mortality of patients with heart failure. Serum uric acid levels below 360 μmol/L is the goal of urate-lowering therapy. This review focuses on the effects of urate-lowering therapy on cardiovascular system in patients with hyperuricemia complicated with heart failure from the aspects of lifestyle guidance, alkalized urine drugs and uric acid-lowering drugs, which can provide reference for the treatment.

[**Keywords**] Hyperuricemia; Heart failure; Cardiovascular system

目前国际上高尿酸血症（HUA）的诊断标准为：正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平男性>420 μmol/L，女性>357 μmol/L。如发生组织或关节的急性炎症称为痛风；没有症状的HUA称为无症状HUA。心室重构是心力衰竭发生发展的基本机制，而氧化应激、内皮功能失调及炎性因子是心肌重构的基本原因[1-2]。细胞内尿酸可引起氧化应激，而血管中的尿酸能降低一氧化氮，同时增加活性氧簇的生成、血管炎症及血管平滑肌细胞的增殖，抑制内皮细胞的生长[3]，这些机制都与心力衰竭有关[4-6]。

心力衰竭患者中合并HUA的患病率高达55%～60%[7]。有报道指出血尿酸水平与心力衰竭及射血分数相关[7-9]；血尿酸升高是心力衰竭的独立危险因素[10-11]，而且是中、重度慢性心力衰竭患者预后不良的一个强独立预测指标[12]。HUA合并心力衰竭的患者全因死亡率升高[13-14]，且血尿酸与慢性心力衰竭全因死亡率成正比，血尿酸≥565 μmol/L时死亡风险比为7.14[12]。

既然HUA与心力衰竭患者的发病率和死亡率均密切相关，那么降尿酸治疗是否对HUA合并心力衰竭患者尤其是其心血管系统有益呢？学术界目前对此仍有争议[15]。降尿酸治疗的目标是使血尿酸水平降低到360 μmol/L以下[16]，治疗方法包括非药物治疗和药物治疗，非药物治疗主要指生活方式指导，而治疗HUA的药物主要包括碱化尿液药物和降尿酸药物。

## 1 非药物治疗

HUA患者生活方式指导包括：健康饮食、适当饮水、戒烟限酒、规律运动和控制体质量等[17]。其中健康饮食、戒烟限酒、控制体质量等措施不仅对降尿酸有帮助，对不同原因引起的心力衰竭也有益处。

**基金项目**：福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目（2013-ZQN-ZD-4）

**作者简介**：许桂平，主治医师，Email：xuguiping_wd@126.com

**通信作者**：林帆，主任医师，教授，硕士生导师，Email：linfandoc@foxmail.com

但饮水及运动量则需根据不同病情来确定。高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组建议,心肾功能正常的 HUA 患者需维持适当的体内水分,多饮水,维持每日尿量 2000 ~ 3000 mL,并建议每周至少进行 150 min(30 min/d,每周 5 天)中等强度[运动时心率在(220 - 年龄) × (50% ~ 70%) 范围内]的有氧运动[18]。但饮水过多会增加患者的心脏前负荷,大量运动则会增加心脏耗氧,两者均会诱发心力衰竭急性发作,因此合并心力衰竭的 HUA 患者的饮水量和运动量均需根据心功能情况酌减。

## 2 药物治疗

2.1 适当碱化尿液 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组推荐尿 PH 值维持在 6.2 ~ 6.9[19],以增加尿液中尿酸的溶解度,促进尿酸排出。常用药物有碳酸氢钠和枸橼酸氢钾钠。但是碳酸氢钠长期大量服用因钠负荷增加可诱发充血性心力衰竭和水肿[18],因此不推荐合并心力衰竭的 HUA 患者使用;而服用枸橼酸氢钾钠也可能因高钾血症而诱发心律失常,服用过程中应监测血钾浓度[18]。

2.2 抑制尿酸生成药物 黄嘌呤氧化酶(XO)既能催化次黄嘌呤生成黄嘌呤进而生成尿酸,又能直接催化黄嘌呤生成尿酸,同时,XO 途径也是心血管系统活性氧簇的主要来源,并引起内皮功能障碍和血管炎症。抑制尿酸生成药物别嘌醇和非布索坦能抑制 XO 活性,故也称 XO 抑制剂。这类药物不仅能降低血尿酸,还能减轻内皮功能障碍和全身炎性反应[3],降低氧化应激水平,从而改善心力衰竭患者左室功能和血管内皮功能[12,19-21]。

2.2.1 别嘌醇 别嘌醇是次黄嘌呤的异构体,能抑制 XO 的活性,使次黄嘌呤和黄嘌呤减少转化为尿酸,从而减少尿酸生成,降低血尿酸水平,是治疗高尿酸血症的常用药物。但别嘌醇在心力衰竭患者的应用价值存在一定的争议[22]。

主流观点认为,别嘌醇能通过抑制 XO,显著减少活性氧簇的生成,抑制氧化应激,故而对心血管系统有保护作用。以 HUA 合并扩张性心肌病伴心力衰竭的患者为例,短期服用别嘌醇可减少左室收缩氧耗,从而改善患者的心肌效率;如果将别嘌醇直接选择性输入冠脉则可提高心肌供能[20];而长期(3 个月)服用别嘌醇不仅能使这类患者的血尿酸显著降低,还可改善左心功能和冠脉供血,而且冠脉供血的改善程度与血尿酸的下降程度直接相关[23]。对于 HUA 合并慢性心力衰竭的患者,长期应用别嘌醇可保护缺血心肌,改善心功能,延缓心力衰竭进展[24]。George 等[25]临床研究发现,别嘌醇可诱导慢性心力衰竭患者的内皮功能的改善,并且这种改善作用呈剂量依赖性。国内学者的动物实验显示[26],别嘌醇可抑制氧化应激通路,改善心力衰竭大鼠的心功能;而临床研究[27]也观察到别嘌呤醇可改善 HUA 伴慢性心力衰竭患者左心室舒张末期内径、左心室射血分数(LVEF)。流行病学研究也表明,别嘌醇可改善 HUA 合并心力衰竭患者的预后[28-29],减少心力衰竭的发病率[30]、住院率[25-31],并使再住院率和死亡率降低约 30%[25,30-32]。

而另一部分学者认为,别嘌醇并不能改善 HUA 合并心力衰竭患者的心血管情况和预后。Alem 等[33]对 73 名 HUA 合并轻中度慢性心力衰竭患者进行前瞻性、随机、双盲、对照研究发现,与对照组相比,别嘌醇虽然显著降低心力衰竭患者的尿酸水平但患者的动脉僵硬度没有显著改善。Wu 等[34]也指出,别嘌醇虽然可以有效降低 HUA 合并慢性心力衰竭患者的尿酸,但不能改善患者的预后。EXACT-HF 研究是一项多中心、双盲、随机、对照性研究,将症状性心力衰竭合并 HUA 患者[LVEF≤40%,血尿酸≥565 μmol/L 随机分为别嘌醇组(600 mg/d)和对照组随访 24 周,最终两组在 LVEF 值、生存率和患者整体评估情况等方面均差异无统计学意义[35]。

2.2.2 非布索坦 非布索坦是近 40 年来美国食品药品监督管理局批准的第一个用于治疗痛风的药物。与别嘌醇不同的是,非布索坦并非嘌呤类似物,因而不影响嘌呤和嘧啶的正常代谢;它是一种新型强效选择性 XO 抑制剂,对氧化型和还原型 XO 均有显著抑制作用,从而减少黄嘌呤生成。与别嘌醇相比,非布索坦似乎在降尿酸方面更有效,它起效更快,维持血尿酸水平更稳定,降痛风石效率更快;同时它可能更有效地阻断活性氧簇的产生[36],抑制内皮细胞相关 XO[37]。有学者认为,非布索坦有望成为新型治疗 HUA 合并心力衰竭的药物[38]。

关于非布索坦治疗对 HUA 合并心力衰竭患者的影响,学术界观点尚未统一,现有的研究大多支持非布索坦对心血管系统有改善作用,提示非布索坦能显著抑制人类巨噬细胞,能减少小鼠体内脂多糖诱导的单核细胞趋化蛋白-1 的生成,从而减轻炎性反应,同时非布索坦还能抑制其他多种细胞因子和趋化因子的表达[39]。Xu 等[40]的动物研究发现,非布索坦可通过降低心脏氧化应激水平,减弱收缩期

负荷过重引起的左心室肥厚、功能障碍和纤维化；但如果在心室损伤 7 d 之后才开始非布索坦治疗，则其对左心室结构无影响，且对左心功能仅有轻微改善作用[41]，因此作者认为非布索坦对左心室超负荷引起的心肌肥厚和收缩功能障碍有一定的预防作用，但不能逆转已经造成的心脏结构性改变。META分析显示，痛风合并心力衰竭并接受 XO 抑制剂治疗（非布索坦组 370 例，别嘌醇组 2056 例）的患者其主要心血管事件明显减少，并且非布索坦较别嘌醇能更显著地降低主要心血管事件的发生率[42]。

2.3　促进尿酸排泄药物　促进尿酸排泄的药物主要有丙磺舒和苯溴马隆，其降尿酸机制是作用于肾脏近曲小管上皮细胞的尿酸转运蛋白，抑制肾脏近端小管对尿酸的重吸收而达到促进尿酸排泄的作用，降低尿酸水平。

Robbins 等[43]对 HUA 合并 LVEF 降低的稳定性心力衰竭患者进行单中心、双盲、交叉设计、随机对照试验，结果表明丙磺舒治疗 1 周可增加患者的左室短轴缩短率，提高 LVEF，并且对患者的临床症状影响极小，无明显不良反应；随后的体外研究将小鼠心肌细胞暴露于丙磺舒液体，发现丙磺舒能够增加心肌收缩力和钙敏感性，而这种作用在异丙肾上腺素对照组的细胞中没有出现，提示丙磺舒可通过一个独立于 β-肾上腺素能激活的途径调节心肌收缩力；作者推测丙磺舒可能是通过刺激心脏 TRPV2 通道，这个通道在心肌病时表达上调，当它受到刺激后可诱导胞内钙离子浓度的瞬时增加。与之相反的是，George 等[25]的临床研究显示丙磺舒虽然能降低血尿酸水平，但是不能增加 HUA 合并心力衰竭患者的前臂静脉血流，提示其对内皮功能并没有改善作用。

Ogino 等[21]的研究发现，虽然苯溴马隆可明显降低 HUA 合并慢性心力衰竭患者的血尿酸，但患者的脑钠肽、LVEF、心脏结构均没有显著变化，提示苯溴马隆对心力衰竭的血流动力学障碍无改善作用。因而作者认为无 XO 抑制的降尿酸治疗对慢性心力衰竭的血流动力学没有影响，是 XO 活性的上调而非降尿酸本身参与了慢性心力衰竭血流动力学的改善。

2.4　新型降尿酸药物　近年来研发了一系列新型降尿酸药物，包括尿酸酶和选择性尿酸重吸收抑制剂。

尿酸酶可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素，从而快速、强力降低血尿酸水平，主要用于重度 HUA、难治性痛风，特别是肿瘤溶解综合征患者[17]。目前临床上应用的尿酸酶主要有拉布立酶和普瑞凯希。拉布立酶又名重组黄曲霉菌尿酸氧化酶，是一种重组尿酸氧化酶，目前主要用于放化疗引起的 HUA 患者[17-18]。De Angelis 等[44]对 43 名 HUA 伴肾衰竭的患者进行随机、对照、双盲试验，结果表明拉布立酶可明显降低血尿酸水平。但目前尚无拉布立酶对 HUA 伴心力衰竭患者治疗效果的研究报道。普瑞凯希是一种聚乙二醇化重组尿酸氧化酶，适用于大部分难治性痛风[18]，可明显降低血尿酸水平，但Ⅲ期临床试验有加重患者充血性心力衰竭发作的报道[45]，其主要不良反应包括严重心血管事件、输液反应和免疫原性反应[46]。

选择性尿酸重吸收抑制剂 RDEA594（lesinurad）是通过尿酸转运蛋白 1 和有机酸转运子 4 发挥疗效，用于单一足量使用黄嘌呤氧化酶抑制剂仍不能达标的痛风患者，可与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合使用[18]，但肾功能不全（慢性肾脏病 3b ~ 5 期）患者不建议使用，且服药同时需加强水化[47]，可能因心脏前负荷加重诱发心力衰竭急性发作，故不建议用于 HUA 伴心力衰竭的患者。

2.5　其他药物

2.5.1　泼尼松　PUSH-PATH 研究将 34 名症状性心力衰竭合并 HUA［血尿酸≥565 μmol/L 患者随机分为泼尼松组和别嘌醇组治疗 4 周，结果发现两组间的尿酸水平下降差异无统计学意义，而泼尼松组患者的肾小球滤过率和每日尿量均增加，从而降低脑钠肽和体质量，使患者心力衰竭的临床症状改善，提示短期泼尼松治疗不仅可以降尿酸，也可以改善心力衰竭症状[48]。

2.5.2　治疗合并症的药物　HUA 伴心力衰竭患者常合并其他相关的代谢性及心血管危险因素，如肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病或卒中、慢性肾脏病等。二甲双胍、阿托伐他汀、非诺贝特、氯沙坦、氨氯地平各自在降糖、调脂、降压的同时，均有不同程度的降尿酸作用，建议可按患者病情适当选用[17]。需要注意的是，长期使用排钾利尿剂（尤其是噻嗪类利尿剂）的心力衰竭患者，因降低肾脏尿酸清除率，可诱发或加重 HUA；且噻嗪类利尿剂可能增加别嘌醇发生超敏反应的风险，因此对于合并 HUA 的心力衰竭患者，首选非噻嗪类

利尿剂,同时摄取适量的水分并碱化尿液[18]。

2.5.3　中药治疗　中医药干预 HUA 强调养治并举、病证结合、分期而论的原则。研究表明,土茯苓、虎杖、菝葜、姜黄能抑制黄嘌呤氧化酶的活性,降低血尿酸水平;萆解、栀子、车前草等可调控尿酸盐转运蛋白的表达,减少尿酸的重吸收,促进尿酸排泄[18]。中药治疗 HUA 日益受到关注,但仍需设计严谨的循证医学证据予以证实。

## 3　小结

目前关于 HUA 合并心力衰竭患者降尿酸治疗对心血管系统的益处尚无定论,主流观点认为降尿酸治疗尤其是 XO 抑制剂对患者的心血管系统和总体预后均有帮助,但有待于大样本临床随机对照试验来证实。

## 参考文献

[1] SHAH A M, MANN D L. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science[J]. Lancet, 2011, 378(9792): 704-712.

[2] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. Am J Physiol Circ Physiol, 2011, 301(6): 2181-2190.

[3] FEIG D I, KANG D H, JOHNSON R J. Uric acid and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2008, 359 (17): 1811-1821.

[4] DOEHNER W, SCHOENE N, RAUCHHAUS M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies [J]. Circulation, 2002, 105 (22): 2619-2624.

[5] BERRY C E, HARE J M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications[J]. J Physiol (Lond), 2004, 555(pt 3): 589-606.

[6] FARQUHARSON C A J, BUTLER R, HILL A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic HF [J]. Circulation, 2002, 106(2): 221-226.

[7] BORGHI C, COSENTINO E R, RINALDI E R, et al. Uricaemia and ejection fraction in elderly heart failure outpatients[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(6): 573-578.

[8] HOEPER M M, HOHLFELD J M, FABEL H. Hyperuricaemia in patients with right or left HF[J]. Eur Respir J, 1999, 13(3): 682-685.

[9] CICERO A F, ROSTICCI M, PARINI A, et al. Serum uric acid is inversely associated to estimated stroke volume and cardiac output in a large sample of pharmacologically untreated subjects: data from the Brisighella Heart Study [J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(6): 655-660.

[10] CORRY D B, TUCK M L. Uric acid and the vasculature [J]. Curr Hypertens Rep, 2006, 8(2): 116-119.

[11] STRAZZULLO P, PUIG J G. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 17(6): 409-414.

[12] ANKER S D, DOEHNER W, RAUCHHAUS M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging[J]. Circulation, 2003, 107(15): 1991-1997.

[13] KRISHMAN E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction[J]. BMJ Open, 2012, 2(1): e000282.

[14] TAMARIZ L, HARZAND A, PALACIO A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis[J]. Congest Heart Fail, 2011, 17(1): 25-30.

[15] RICHETTE P, LATOURTE A, BARDIN T. Cardiac and renal protective effects of uratelowering therapy [J]. Rheumatology(Oxford), 2018, 57(suppl1): i47-i50.

[16] VOLERRANI M, IELLAMO F, SPOSATO B, et al. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases[J]. Int J Cardiol, 2016, 213(2): 20-22.

[17] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29 (11): 913-920.

[18] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.

[19] PONTREMOLI R. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies [J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(suppl 3): 27-32.

[20] CAPPOLA T P, KASS D A, NELSON G S, et al. Allopurinol improvesmyocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 2001, 104 (20): 2407-2411.

[21] OGINO K, KATO M, FURUSE Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo controlled crossover preliminary study[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(1): 73-81.

[22] 聂颖, 王文军. 痛风及高尿酸血症药物治疗研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5): 962-964.

[23] ERDOGAN D, TAYYAR S, UYSAL B A, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Can J Cardiol, 2012, 28 (6): 721-727.

[24] GUAN W,OSANAI T,KAMADA T,et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Pharmacl,2003,41(5):699-705.
[25] GEORGE J,CARR E,DAVIES J,et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid [J]. Circulation,2006,114(23):2508-2516.
[26] 王真真,刘地川,蔡敏,等. 别嘌呤醇对慢性心力衰竭大鼠心功能的改善作用[J]. 第三军医大学学报,2014,36(10):1021-1025.
[27] 染毓源,王光权,王龙,等. 别嘌呤醇治疗对伴高尿酸血症的慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 长春中医药大学学报,2012,39(3):737-738.
[28] HARE J M,MANGAL B,BROWN J,et al. Impact of oxypurinol in patientswith symptomatic HF. Results of the OPT-CHF study[J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(24):2301-2309.
[29] KELKAR A,KUO A,FRISHMAN W H. Allopurinol as a cardiovascular drug[J]. Cardiol Rev,2011,19(6):265-271.
[30] HIGGINS P,DAWSON J,LEES K R et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Ther,2012,30(4):217-226.
[31] WEI L,MACKENZIE I S,CHEN Y,et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome[J]. Br J Clin Pharmacol,2011,71(4):600-607.
[32] THANASSOULIS G,BROPHY J M,RICHARD H,et al. Gout,allopurinol use,and heart failure outcomes[J]. Arch Intern Med,2010,170 (15):1358-1364.
[33] ALEM M,ALSHEHRI A,CAHUSAC P,et al. Effect of xanthine oxidase inhibition on arterial stiffness in patients with chronic heart failure[J]. J Hypertens,2015,33(Suppl 1):e47.
[34] WU A H,CHALI J K,NEUBERG G W,et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure[J]. Am Heart J,2010,160(5):928-933.
[35] GIVERTZ M M,ANSTROM K J,REDFIELD M M,et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients:the EXACT-HF study[J]. Circulation,2015,131(20):1763-1771.
[36] LOVE B L,BARRONS R,VEVERKA A,et al. Urate-lowering therapy for gout:focus on febuxostat[J]. Pharmacotherapy,2010,30 (6):594-608.
[37] SEZAI A,SOMA M,NAKATA K,et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH trial)[J]. Circ J,2013,77(8):2043-2049.
[38] 周翔,陈志亮,熊秀林,等. 慢性心力衰竭并发高尿酸血症中西医诊治思路[J]. 杏林中医药,2017,37(7):657-660.
[39] NOMUR A J,BUSSO N,LVES A,et al. Febuxostat,an inhibitor of xanthine oxidase,suppresses lipopolysaccharide-iuduced MCP-1 production via MARK phoshatase-1-mediated inactivation of JNK[J]. PloS One,2013,8(9):e75527.
[40] XU X,HU X,LU Z,et al. Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice[J]. J Card Fail,2008,14(9):746-753.
[41] XU X,ZHAO L,HU X,et al. Delayed treatment effects of xanthine oxidase inhibition on systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,2010,29(4-6):306-313.
[42] FOODY J,TURPIN R S,TIDWELL B A,et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor[J]. Am Health Drug Benefits,2017,10(8):393-401.
[43] ROBBINS N,GILBERT M,KUMAR M,et al. Probenecid improves cardiac function in patients with heart failure with reduced ejection fraction in vivo and cardiomyocyte calcium sensitivity vn vitro[J]. J Am Heart Assoc,2018,7(2):e007148.
[44] DE ANGELIS S,NOCE A,DI RENZO L,et al. Is rasburicase an effective alternative to allopurinol for management of hyperuricemia in renal failure patients? A double blind-randomized study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2007,11(3):179-184.
[45] LYSENG-WILLIAMSON K A. Pegloticase:in treatment-refractory chronic gout[J]. Drugs,2011,71(16):2179-2192.
[46] BECKER M A,BARAF H S,YOOD R A,et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment[J]. Ann Rheum Dis,2013,72(9):1469-1474.
[47] 邹和建,姜林娣. 2012 年美国风湿病学会痛风治疗指南评析[J]. 内科理论与实践,2012,7(6):458-460.
[48] LIU C,ZHAO Q,ZHEN Y,et al. Prednisone in uric acid lowering in symptomatic heart failure patients with hyperuricemia (PUSH-PATH) study[J]. Can J Cardiol,2013,29(9):1048-1054.

(收稿日期:2018-03-04)